

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

⑫

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

⑬ Anmeldenummer: 82110070.8

⑮ Int. Cl.³: **C 07 D 209/52**
C 07 C 101/28, C 07 C 101/34
A 61 K 31/40

⑭ Anmeldetag: 02.11.82

⑯ Priorität: 05.11.81 DE 3143946
 17.07.82 DE 3226768

⑰ Anmelder: HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT
 Postfach 80 03 20
 D-6230 Frankfurt/Main 80(DE)

⑯ Veröffentlichungstag der Anmeldung:
 18.05.83 Patentblatt 83/20

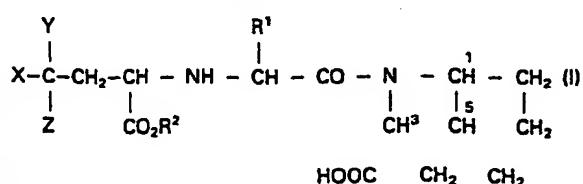
⑰ Erfinder: Teetz, Volker, Dr.
 An der Tann 20
 D-6238 Hofheim am Taunus(DE)

⑯ Benannte Vertragsstaaten:
 AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE

⑰ Erfinder: Geiger, Rolf, Prof. Dr.
 Heinrich-Bleicher-Strasse 33
 D-6000 Frankfurt am Main 50(DE)

⑯ Derivate der cis, endo-2-Azabicyclo-(3.3.0)-octan-3-carbonsäure, Verfahren zu ihrer Herstellung, diese enthaltende Mittel und deren Verwendung.

⑯ Verbindung der Formel I



mono-, di- oder trisubstituiertes Aryl oder Indol-3-yl bedeuten, Verfahren zu ihrer Herstellung, diese enthaltende Mittel und ihre Verwendung.

A2
EP 0 079 022

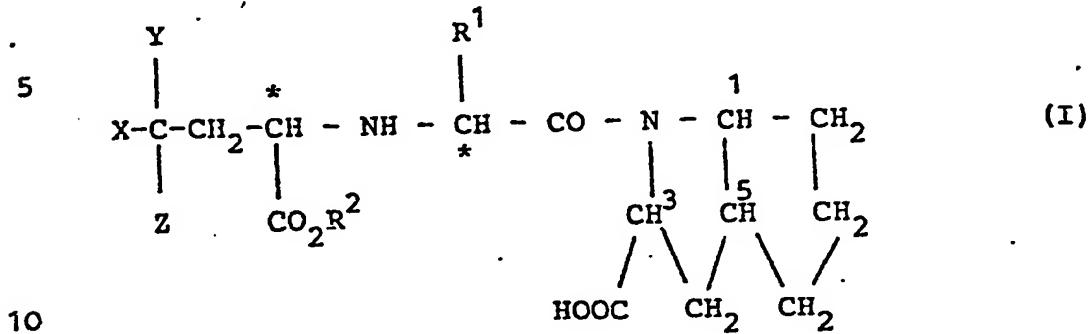
in der die Carboxygruppe an C 3 endständig zum bicyclischen cis-konfigurierten Ringsystem orientiert ist und in der R¹ Wasserstoff, Allyl, Vinyl oder eine Seitenkette einer gegebenenfalls geschützten natürlich vorkommenden α -Aminosäure, R²= Wasserstoff, Alkyl, Alkenyl oder Aralkyl, Y= Wasserstoff oder Hydroxy, Z= Wasserstoff oder Y und Z= zusammen Sauerstoff und X= Alkyl, Alkenyl, Cycloalkyl, gegebenenfalls durch Alkyl, Alkoxy, Hydroxy, Halogen, Nitro-, Amino, Alkylamino, Di-alkyl-amino oder Methylendioxy

PC25133A

10/822,389

Derivate der cis, endo-2-Azabicyclo-[3.3.0]7-octan-3-carbonsäure, Verfahren zu ihrer Herstellung, diese enthaltende Mittel und deren Verwendung

Gegenstand der Erfindung sind Derivate der cis, endo-Azabicyclo-[3.3.0]7-octancarbonsäure der Formel I



sowie deren physiologisch unbedenkliche Salze.

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, in der

5 R^1 = Methyl, die gegebenenfalls acylierte Seitenkette von Lysin, oder die O-alkylierte Seitenkette von Tyrosin.

R^2 = Wasserstoff, Methyl, Ethyl oder Benzyl,

10 X = Phenyl oder mit Fluor und/oder Chlor mono- oder di-substituiertes Phenyl,

Y Wasserstoff oder Hydroxy

Z Wasserstoff oder

15 Y u. Z zusammen Sauerstoff bedeuten.

Falls R^1 für eine Seitenkette einer geschützten natürlich vorkommenden α -Aminosäure steht, wie z.B. geschütztes Ser, Thr, Asp, Asn, Glu, Gln, Arg, Lys, Hyl, Cys, Orn,

20 Cit, Tyr, Trp, His oder Hyp, sind als Schutzgruppen die in der Peptidchemie üblichen Gruppen bevorzugt (vgl..

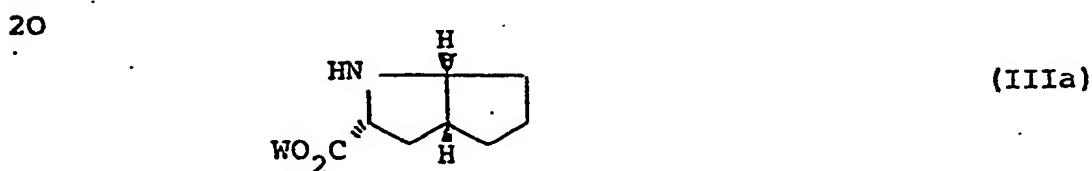
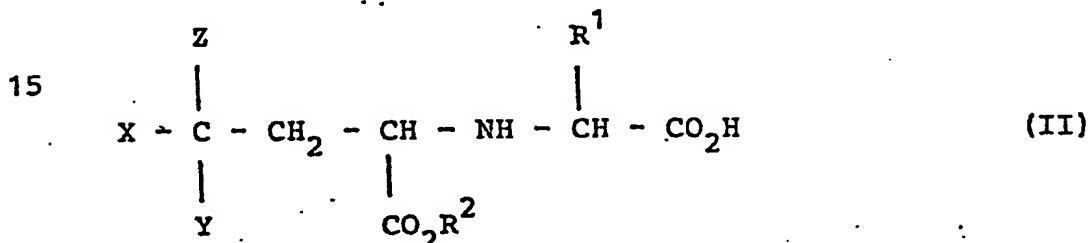
Houben-Weyl, Bd. XV/1 und XV(2)). Im Falle, daß R^1 die geschützte Lysin-Seitenkette bedeutet, werden die bekannten Amino-Schutzgruppen, insbesondere aber (C_1-C_6) -Alkanoyl

25 bevorzugt. Als O-Schutzgruppen für Tyrosin kommen bevorzugt Methyl und Ethyl in Frage.

Als Salze kommen insbesondere in Frage die Hydrochloride, Maleinate, Tartrate bzw. die Alkali-, Ca-, Mg- und Zn-Salze.

30 Die Chiralitätszentren an dem mit einem Stern (*) markierten C-Atomen der Kette und an C-Atom 3 des Bicyclus können sowohl die R- als auch die S-Konfiguration haben. Bevorzugt sind jedoch Verbindungen, in denen diese Zentren in der S-Konfiguration vorliegen. Falls $-NH-\overset{*}{CH}R^1-CO-$ für Cys steht, 35 ist jedoch die R-Konfiguration dieses Zentrums bevorzugt.

Gegenstand der Erfindung ist ferner ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man eine Verbindung der Formel II, in der R^2 die vorstehend genannten Bedeutungen mit Ausnahme der von Wasserstoff hat, mit einer Verbindung der Formeln IIIa oder IIIb, in denen W eine Carboxy veresternde Gruppe, wie (C_1-C_6) Alkyl oder (C_7-C_8) -Aralkyl, vorzugsweise tert.-Butyl oder Benzyl bedeutet, nach bekannten Amidbildungsmethoden der Peptidchemie umsetzt und anschließend durch Hydrierung oder Säure- oder/und Basenbehandlung die Verbindungen des Typs I freisetzt.

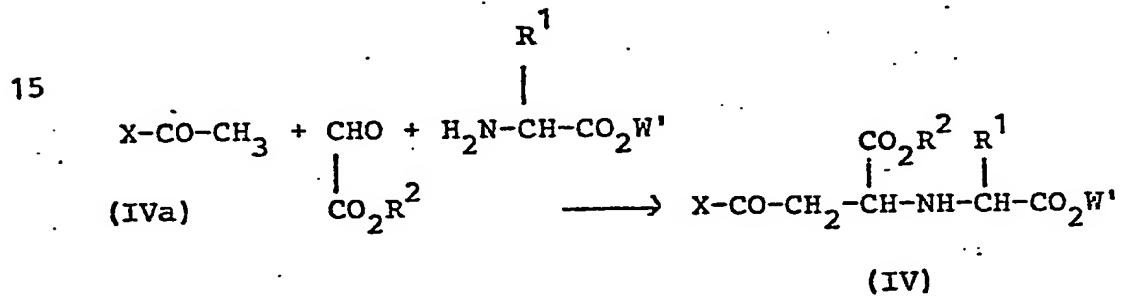


30 Verbindungen der Formel II mit X = Phenyl, Y = H, Z = H und $R^2 = CH_3$ oder C_2H_5 sind bekannt (z.B. aus der EP-Schr. 0037 231) und auf verschiedenen Wegen zugänglich. Die Benzylester ($R^2 = Benzyl$) können analog hergestellt werden.

35

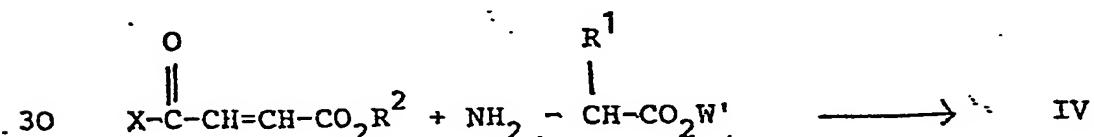
Es wurde ferner gefunden, daß die Mannich-Reaktion von Acetophenonen der Formel IVa, in der X für gegebenenfalls

wie vorstehend substituiertes Aryl steht, mit Glyoxylsäure-estern und α -Aminosäureestern zu Verbindungen der Formel II führt, in denen Y und Z zusammen Sauerstoff bedeuten (Formel IV). In Formel IV bedeutet W' einen hydrogenolytisch, 5 basisch oder sauer abspaltbaren Rest, bevorzugt Benzyl oder tert. Butyl, X steht für gegebenenfalls wie vorstehend substituiertes Aryl, R^1 und R^2 haben die vorstehend definierten Bedeutungen. Im Falle des Benzylesters ($W' =$ Benzyl) darf jedoch R^2 nicht Benzyl sein. Bei der Hydrogenolyse dieser 10 Verbindungen mit Pd entstehen Verbindungen der Formel II, in denen Y und Z Wasserstoff sind.



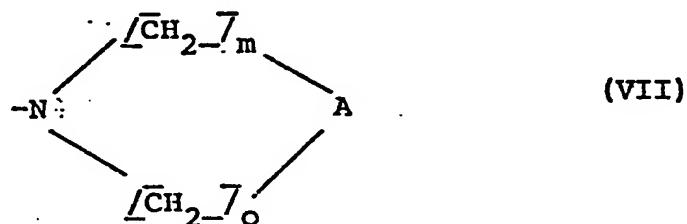
20

Verbindungen der Formel II in der Y und Z zusammen Sauerstoff bedeuten, können ebenfalls durch Michael-Addition entsprechender Keto-Acrylsäureester mit α -Aminosäureestern 25 in hohen Ausbeuten gewonnen werden. Esterspaltung führt zu denselben Produkten wie die Mannich-Reaktion.

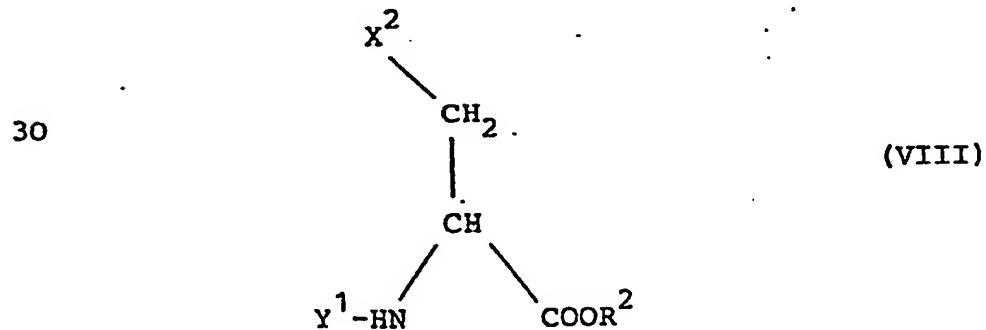


Die Diastereomeren mit der bevorzugten S,S-Konfiguration entstehen bei Einsatz von L-Alaninestern in überwiegender 35 Menge und können durch Kristallisation oder chromatographische Trennung der Ester von II an Kieselgel gewonnen werden.

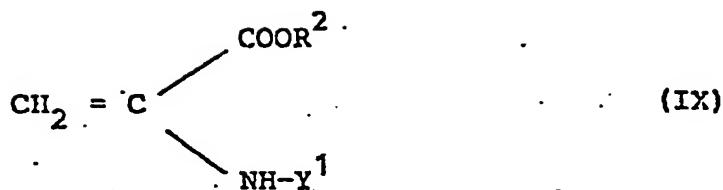
10 Weiterhin wurde gefunden, daß cis, endo-2-Azabicyclo-[3.3.0]-octan-3-carbonsäureester der Formel III a und b aus Enaminen des Cyclopentanons mit der Formel VI, in welcher X^1 für Dialkylamino mit 2 bis 10 C-Atomen oder für 5 einen Rest der Formel VII, worin m und o eine ganze Zahl von 1 bis 3, $(m + o) \geq 3$ und A CH_2 , NH, O oder S bedeutet, steht,



25 und N-acylierten β -Halogen- α -amino-carbonsäureestern der Formel VIII, in welcher X^2 für eine nucleofuge Gruppe, vorzugsweise Chlor oder Brom, Y^1 für Alkanoyl mit 1 bis 5 C-Atomen, Aroyl mit 7 bis 9 C-Atomen oder andere, in der Peptidchemie übliche, sauer abspaltbare Schutzgruppen und R^2 für Alkyl mit 1 bis 5 C-Atomen oder Aralkyl mit 7 bis 9 C-Atomen steht



35 oder mit Acrylsäureestern der Formel IX, in welcher Y^1 und R^2 vorstehende Bedeutung haben, zugänglich sind,

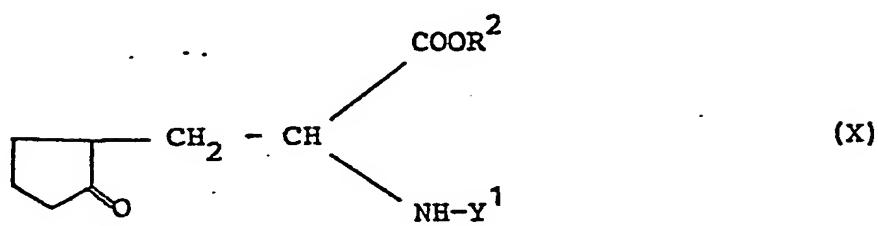


5

indem man diese zu Verbindungen der Formel X, in welcher R^2 und Y^1 vorstehende Bedeutung haben, umsetzt

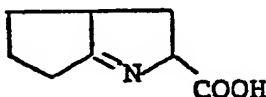
10

15



diese mit Hilfe starker Säuren unter Acylamid- und Ester-
spaltung zu Verbindungen der Formel XI a oder b cyclisiert,

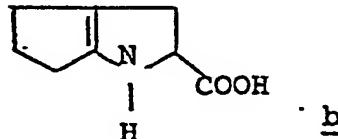
20



a:

(XI)

25



b

30 diese durch katalytische Hydrierung in Gegenwart von Über-
gangsmetallkatalysatoren oder durch Reduktion mit Boran-
Aminkomplexen oder komplexen Borhydriden in niederen Alko-
holen in Verbindungen der Formeln IIIa oder b, in welcher
W für Wasserstoff steht, überführt und gegebenenfalls zu
35 Verbindungen der Formel III a oder b, in welcher W für

Alkyl mit 7 bis 6 C-Atomen oder Aralkyl mit 1 bis 8 C-Atomen steht, verestert.

Die bicyclischen Aminosäuren der Formeln IIIa und b besitzen die cis,endo-Konfiguration, d.h. die $-\text{CO}_2\text{W}$ -Gruppe ist dem 5 Cyclopentanring zugewandt. Auch alle weiteren in der vorliegenden Erfindung aufgeführten 2-Azabicyclo- 3.3.07-octan-3-carbonsäure-Derivate liegen in der cis, endo-Konfiguration vor.

10 Bevorzugte Enamine sind beispielsweise Pyrrolidinocyclopenten und Morpholinocyclopenten. Die Cyclisierung der Alkylierungsprodukte der Formel X erfolgt vorzugsweise mit wäßriger Chlorwasserstoffsäure. Die Verbindungen der Formel III (mit W = H) können nach den bei Aminosäuren üblichen 15 Methoden (s. z.B. Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Bd. VIII (1952)) verestert werden, z.B. mit Thionylchlorid/Benzylalkohol oder Isobutylen/Schwefelsäure. Sie führt nach entsprechender Aufarbeitung zu Verbindungen der Formel III in Form der freien Base oder eines Salzes.

20 Die neuen Verbindungen der Formel I besitzen eine langdauernde, intensive blutdrucksenkende Wirkung. Sie sind starke Hemmer des Angiotensin-Converting-Enzyms (ACE-Hemmer) und können zur Bekämpfung des Bluthochdrucks verschiedener 25 Genese eingesetzt werden. Auch ihre Kombination mit anderen blutdrucksenkenden, gefäßerweiternden oder diuretisch wirksamen Verbindungen sind möglich. Typische Vertreter dieser Wirkklassen sind z.B. in Erhardt-Ruschig, Arzneimittel, 2. Auflage, Weinheim, 1972, beschrieben. Die Anwendung kann 30 intravenös, subcutan oder peroral erfolgen.

Die Dosierung bei oraler Gabe liegt bei 1 - 100 mg je Einzeldosis. Sie kann in schweren Fällen auch erhöht werden, da toxische Eigenschaften bisher nicht beobachtet wurden. Auch eine Herabsetzung der Dosis ist möglich und vor allem 35 dann angebracht, wenn gleichzeitig Diuretika verabreicht werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können oral oder parenteral in entsprechender pharmazeutischer Zubereitung verabreicht werden. Für eine orale Anwendungsform werden die aktiven Verbindungen mit den dafür üblichen Zusatzstoffen wie Trägerstoffen, Stabilisatoren oder inerten Verdünnungsmitteln vermischt und durch übliche Methoden in geeignete Darreichungsformen gebracht, wie Tabletten, Dragees, Steckkapseln, wässrige alkoholische oder ölige Suspensionen oder wässrige alkoholische oder ölige Lösungen. Als inerte Träger können z.B. Gummi arabicum, Magnesiumcarbonat, Kaliumphosphat, Milchzucker, Glucose oder Stärke, insbesondere Maisstärke verwendet werden. Dabei kann die Zubereitung sowohl als Trocken- oder Feuchtgranulat erfolgen. Als ölige Trägerstoffe oder Lösungsmittel kommen beispielsweise pflanzliche und tierische Öle in Betracht, wie Sonnenblumenöl oder Lebertran.

Zur subkutanen oder intravenösen Applikation werden die aktiven Verbindungen oder deren physiologisch verträgliche Salze, gewünschtenfalls mit den dafür üblichen Substanzen wie Lösungsvermittler, Emulgatoren oder weitere Hilfsstoffe in Lösung, Suspensionen oder Emulsionen gebracht. Als Lösungsmittel für die neuen aktiven Verbindungen und die entsprechenden physiologisch verträglichen Salze kommen z.B. in Frage: Wasser, physiologische Kochsalzlösungen oder Alkohole, z.B. Ethanol, Propandiol oder Glycerin, daneben auch Zuckerlösungen wie Glukose- oder Mannitlösungen, oder auch eine Mischung aus den verschiedenen genannten Lösungsmitteln.

30

Die außerordentlich starke Wirksamkeit der Verbindungen gemäß Formel I - auch bei oraler Gabe - wird durch nachfolgende pharmakologische Daten belegt.

1. Intravenöse Applikation an der narkotisierten Ratte,
 50 % Hemmung der durch 310 ng Angiotensin I ausgelösten
 Pressorreaktion 30 Min. nach Applikation in der Dosis
 ... ED₅₀

	X	Y	Z	R ¹	R ²	ED ₅₀ (μg/kg)
	C ₆ H ₅	H	H	CH ₃	C ₂ H ₅	8,3
10	C ₆ H ₅	H	H	CH ₃	H	2,7

2. Intraduodenale Gabe an der narkotisierten Ratte

	X	Y	Z	R ¹	R ²	ED ₅₀ (μg/kg)
15	C ₆ H ₅	H	H	CH ₃	C ₂ H ₅	50
20	C ₆ H ₅	H	H	CH ₃	H	600
	C ₆ H ₅	-	O	CH ₃	CH ₃	350
25	C ₆ H ₅	-	O	CH ₃	C ₂ H ₅	280

	X	Y	Z	R ¹	R ²	ED ₅₀ (µg/kg)
5	C ₆ H ₅	-	O	CH ₃	H	720
	C ₆ H ₅	-	O	CH ₃	C ₇ H ₇	250
10						
	C ₆ H ₅	H	OH	CH ₃	C ₂ H ₅	380
	p-Cl-C ₆ H ₄	H	H	CH ₃	C ₂ H ₅	55
15						
	p-Cl-C ₆ H ₄	-	O	CH ₃	H	780

20 3. Bei oraler Gabe an der wachen Ratte zeigt sich in der
 Dosierung von 1 mg/kg bei z.B. der Verbindung der
 Formel I mit X = Phenyl, Y und Z jeweils = H, R¹ = CH₃
 und R² = Äthyl eine über 6 Stunden anhaltende über 90 %ige
 Hemmung der durch i.V. appliziertes Angiotensin I aus-
 25 gelösten Pressorreaktion.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die erfindungsgemäßen
 Verfahrensweisen erläutern, ohne die Erfindung auf die
 30 hier stellvertretend genannten Substanzen zu beschränken.

Beispiel I:

N-(1-S-Carboethoxy-3-phenyl-propyl)-S-alanyl-2-cis,endo-azabicyclo-[3.3.0]-octan-3-S-carbonsäure

(1) 2-Acetylamino-3-(2-oxo-cyclopentyl)-propionsäure-

5 methylester:

269 g 3-Chlor-2-acetyl-amino-propionsäuremethylester und 257 g Cyclopentenopyrrolidin werden in 1,5 l DMF 10 24 Stunden bei Raumtemperatur gehalten. Man engt im Vakuum ein, nimmt den Rückstand in wenig Wasser auf, stellt mit konzentrierter Salzsäure auf pH 2 und extrahiert 2 mal mit je 4 l Essigester. Beim Einengen der organischen Phase hinterbleibt ein hellgelbes Öl. Ausbeute: 290 g.

15 NMR: 2,02 (s, 3H); 3,74 (s 3H); 4,4-4,8 (m, 1H)
(CDCl₃)

	Analysen:	C	H	N
ber.	58,1	7,54	6,16	
20 gef.	58,5	7,2	6,5	

(2) cis,endo-2-Azabicyclo-[3.3.0]-octan-3-carbonsäure-

hydrochlorid

25 270 g des unter (1) hergestellten Acetylamino-Derivates werden in 1,5 l 2 n Salzsäure 45 Minuten am Rückfluß gekocht. Man engt im Vakuum ein, nimmt den Rückstand in Eisessig auf, versetzt mit 5 g Pt/C (10 % Pt) und 30 hydriert bei 5 bar. Nach Filtration wird eingeengt und der Rückstand aus Chloroform/Diisopropylether kristallisiert.

Schmelzpunkt: 205 - 209°C,

Ausbeute: 150 g

(3) cis,endo-2-Azabicyclo-[3.3.0]octan-3-carbonsäure-
benzylester-hydrochlorid

5 40 g der unter (2) hergestellten Carbonsäure werden
 in eine eiskalte Mischung aus 390 g Benzylalkohol und
 65 g Thionylchlorid gegeben und 24 Stunden bei Raum-
 temperatur belassen. Nach Einengen im Vakuum kristalli-
 sieren 47 g des Benzylesters aus Chloroform/Isopropanol.
10 Schmelzpunkt: 175°C (Hydrochlorid)

(4) N-(2-S-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)-S-alanyl-cis,endo-
2-azabicyclo-[3.3.0]octan-3-S-carbonsäurebenzylester

15 14 g des nach (3) hergestellten Benzylesters werden
 mit 6,7 g HOBt, 13,8 g N-(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-
 propyl)-S-alanin, und 10,2 g Dicyclohexylcarbodiimid
 in 200 ml Dimethylformamid zur Reaktion gebracht. Nach
 3 Stunden Rühren bei Raumtemperatur saugt man von aus-
20 gefallenem Dicyclohexylharnstoff ab, engt ein, nimmt
 in 1 l Essigester auf und schüttelt mit 3 x 500 ml
 5-prozentiger NaHCO₃-Lösung aus. Die organische Phase
 wird eingeengt und mit Essigester/Petrolether im Ver-
 hältnis 2 : 1 über eine Säule aus 1 kg Kieselgel
25 chromatographiert. Das zuerst eluierte Isomere stellt
 die S,S,S-Verbindung dar, ein späteres Eluat liefert
 nach dem Einengen die S,S,R-Verbindung.

Es werden jeweils 8,0 g Produkt als Öl erhalten.

30 NMR: der S,S,S-Verbindung: Charakteristische Signale:
 1,20 (d,3H), 1,27 (t,2H), 4,17 (q,3H), 5,13 (s,2H),
 7,18 (s,5H), 7,32 (s,5H) (CDCl₃)

	Analyse	C	H	N
35	C ₃₀ H ₃₈ N ₂ O ₅	ber. 71,1	7,56	5,53
		gef. 70,8	7,8	5,7

(5) N-(1-S-Carboethoxy-3-phenyl-propyl)-S-alanyl-cis,endo-2-azabicyclo-[3.3.0]octan-3-S-carbonsäure

8,0 g des L,L,L-Benzylesters aus (4) werden in 100 ml Äthanol gelöst und unter Zusatz von 0,5 g 10 % Pd/C bei Normaldruck hydrogenolisch entbenzyliert. Diese Reaktion kann auch unter Druck bei gleichzeitiger Verkürzung der Reaktionszeit vorgenommen werden. Nach Aufnahme der berechneten Menge Wasserstoff wird vom Katalysator abfiltriert und im Vakuum eingeengt. Das Zwitterion kristallisiert in fast quantitativer Ausbeute aus Ether:

Schmelzpunkt: 110 - 112°C (Zers.)

Durch Zusatz einer äquivalenten Menge Salzsäure kann ein Hydrochlorid (ab 120°C Zersetzung) oder durch Zufügung von wässrigen Zinksalzen zu einer konzentrierten methanolischen Lösung der Titelverbindung ein thermisch besonders stabiles Zink-Komplexsalz (Zersetzung über 160°C) erhalten werden.

Analyse: C H N
C₂₃H₃₂N₂O₅ ber. 66,3 7,7 6,73
gef. 66,1 7,8 6,6

Die erhaltenen NMR- und Massenspektren sind im Einklang mit der angegebenen Struktur.

$\Delta \alpha / D = + 15,6^\circ$ (c = 1, Methanol).

Beispiel II

(1) cis,endo-2-azabicyclo-[3.3.0]octan-3-carbonsäure-tert.butylester

25 g Azabicyclo-[3.3.0]octan-3-carbonsäure-hydrochlorid aus Beispiel I (2) werden in 250 ml Dioxan mit 250 ml

Isobutylen und 25 ml konzentrierter Schwefelsäure zur Reaktion gebracht. Nach 14 Stunden bei Raumtemperatur wird mit Natronlauge alkalisch gestellt, im Vakuum eingengegt, mit 100 ml Wasser versetzt und der Ester ausgeethert. Nach Abdampfen des Ethers erhält man 15 g farbloses Öl.

Analyse: C H N
C₁₂H₂₁NO₂ ber. 68,2 10,2 6,63
10 gef. 67,9 10,1 6,3

(2) N-(1-S-Carbobenzylxy-3-oxo-3-phenyl-propyl)-S-alanin-tert.-butylester

15 12,0 g Acetophenon, 17 g Glyoxylsäurebenzylester und 31,7 g Alanin-tert.butylester-toluolsulfonat werden in 200 ml Eisessig auf 45 - 50°C 24 bis 48 Stunden erhitzt. Die Reaktion wird dünnenschichtchromatographisch verfolgt und am optimalen Umsetzungspunkt abgebrochen.

20 Man engt im Vakuum gut ein, stellt mit wäßriger Bicarbonatlösung basisch und extrahiert mit Essigester. Man engt die organische Phase möglichst weitgehend ein und kristallisiert das S,S-Isomere aus Cyclohexan/Petrolether. Die R,S-Verbindung bleibt weitgehend in Lösung. Zum Erhalt von Impfkristallen empfiehlt sich eine Chromatographie des Rohgemisches an Kieselgel im System Cyclohexan/Essigester 2 : 1 dem man 0,1 % Triäthylamin zusetzt. Die S,S-Verbindung wird als zweite der beiden Diastereomeren eluiert und fällt in größerer Menge an. Man erhält 9 g.

25

30

Analyse: C H N
C₂₄H₂₉NO₅ ber. 70,1 7,1 3,4
gef. 70,0 6,9 3,5

(3) N-(1-S-Carbobenzylxy-3-oxo-3-phenyl-propyl)-S-alanin-trifluoracetat

8 g des Mannich-Kondensationsproduktes aus (2) werden
5 in 25 ml wasserfreier Trifluoressigsäure gelöst und
eine Stunde bei Raumtemperatur belassen. Man engt im
Vakuum ein, versetzt mit Diisopropylether und fällt
mit Petrolether. Man erhält 7,2 g amorphe Substanz.

10 Analyse: C H N
 $C_{22}H_{22}NO_7F_3$ ber. 56,3 4,7 3,0
gef. 56,0 4,8 3,1
MW: 469

15 (4) N-(1-S-Carbobenzylxy-3-oxo-3-phenyl-propyl)-S-alanyl-2-cis,endo-azabicyclo-[3.3.0]octan-3-carbonsäure-tert.-butylester

20 35,5 g des N-substituierten Alanins aus (3) reagiert
aus Beispiel II (1) mit 21,1 g Azabicyclooctancarbon-
säure-tert.-butylester analog Beispiel I (4). Man er-
hält nach Chromatographie über Kieselgel 20,3 g der
Titelverbindung.

25 Analyse: C H N
 $C_{32}H_{40}NO_2O_6$ ber. 70,04 7,35 5,10
gef. 69,6 7,4 5,3

30 (5) N-(1-S-Carbobenzylxy-3-oxo-3-phenyl-propyl)-S-alanyl-2-cis,endo-azabicyclo-[3.3.0]octan-3-carbonsäure

20 g des tert. Butylesters aus (4) werden in 100 ml
35 TFA gelöst und eine Stunde bei Raumtemperatur belassen.

Man engt im Vakuum ein, nimmt das hinterbleibende Harz in Essigester auf und neutralisiert mit wäßrigem Bicarbonat. Aus der Essigesterphase werden 14 g der Titelverbindung gewonnen.

5

Analyse:	C	H	N
$C_{28}H_{32}N_2O_6$	ber. 68,27	6,55	5,69
	gef. 68,1	6,4	5,7

10 (6) N-(1-S-Carboxy-3-R,S-hydroxy-3-phenyl-propyl)-S-alanyl-cis,endo-2-azabicyclo-[3.3.0]octan-3-carbonsäure

1 g N-(1-S-Carbobenzylxy-3-oxo-3-phenyl-propyl)-S-alanyl-cis,endo-2-azabicyclo-[3.3.0]octan-3-carbonsäure werden in 50 ml Ethanol gelöst, mit 150 mg Pd/BaSO₄ versetzt und bei Normaldruck hydriert. Nach Aufnahme der berechneten Wasserstoffmenge wird filtriert, eingeengt und über Kieselgel im Solvens CHCl₃/CH₃OH/CH₃COOH 50 : 20 : 5 chromatographiert.

20 Ausbeute: 0,6 g

(7) N-(1-S-Carbobenzylxy-3-R,S-hydroxy-3-phenyl-propyl)-S-alanyl-cis,endo-2-azabicyclo-[3.3.0]octan-3-carbonsäure

25

1 g N-(1-S-Carbobenzylxy-3-oxo-3-phenyl-propyl)-S-alanyl-2-cis,endo-azabicyclo-[3.3.0]octan-3-carbonsäure werden in 50 ml eines Gemisches aus Acetonitril und Wasser gelöst und mit 150 mg NaBH₄ reduziert. Nach 12 Stunden wird zur Trockene eingeengt, mit verdünnter Salzsäure neutral gestellt und die Titelverbindung mit Essigester extrahiert. Zur Entfernung von Borsäure und anderen Verunreinigungen wird über Kieselgel im Solvens CHCl₃-CH₃OH-CH₃COOH 50:10:5 chromatographiert.

35

Analyse:	C	H	N
$C_{28}H_{34}N_2O_6$	ber. 67,99	6,93	5,66
	gef. 67,7	6,6	5,3

5 Beispiel III

Allgemeine Methode: Esterverseifung zur Darstellung von Verbindungen der Formel I mit $R^2 = H$.

10 10 g des entsprechenden Ethyl oder Benzylesters der Formel I werden in 200 ml Dimethoxyethan gelöst. Man fügt einen Tropfen einer verdünnten Indikatorlösung, z.B. Bromthymolblau, zu und fügt unter starkem Rühren im Verlauf von 5 Minuten eine äquivalente Menge 4n KOH (wäbrig) hinzu, so daß der 15 Indikator bei Beendigung der Reaktion einen pH-Wert von 9 - 10 anzeigt. Sodann stellt man mit Salzsäure auf pH 4, engt im Vakuum zur Trockene ein, nimmt in 250 ml Essigester auf und filtriert. Beim Einengen des Essigesters fallen die Dicarbonsäuren als feste, kristalline oder amorphe Ver- 20 bindungen an.

Die Ausbeuten liegen zwischen 80 und 95 %.

Beispiel III a

25 $N-(1-S-Carboxy-3-phenyl-propyl)-S-alanyl-cis,endo-2-azabi-$
cyclo- $\underline{3.3.0.}\underline{7}$ -octan-3-S-carbonsäure

30 1 g $N-(1-S-Carboxy-3-phenyl-propyl)-S-alanyl-2-azabicyclo-$
 $\underline{3.3.0.}\underline{7}$ -octan-3-S-carbonsäure aus Beispiel I (5) wird wie
unter Beispiel III beschrieben verseift (1 Stunde) und auf-
gearbeitet.

Ausbeute: 0,85 g

m/e: 388

Beispiel IV

N-(1-S-Carbethoxy-3-oxo-3-phenyl-propyl)-S-alanin-benzyl-
ester

5

65,7 g 4-Phenyl-4-oxo-buten-2-carbonsäureethylester (Benzoylacrylsäureethylester) werden in 225 ml Ethanol gelöst und dazu 1 ml Triethylamin gegeben. Zu dieser Lösung wird bei Raumtemperatur eine Lösung von 70 g S-Alaninbenzylester in 90 ml Ethanol rasch zugetropft. Es wird 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und dann die Lösung abgekühlt. Es kristallisiert das S,S-Isomere aus.

Ausbeute: 94,3 g Fp.: 83 - 74°C

$$[\alpha]_D^{20} = +17.8^\circ \text{ (c = 1, CH}_3\text{OH)}$$

15

Beispiel V

N-(1-S-Carbéthoxy-3-oxo-3-phenyl-propyl)-S-alanin

20

0,5 g der Verbindung aus Beispiel IV werden in 40 ml Ethanol gelöst und 0,1 g Pd/C 10 %ig zugegeben und bei Raumtemperatur und Normaldruck hydriert.

Ausbeute: 300 mg Fp.: 210 - 220°C

25

$^1\text{H-NMR (DMSO-d}_6\text{): } 1,0-1,4 \text{ (t, 6H); } 3,2-5,0 \text{ (m, 8H); } 7,2-8,2 \text{ (m, 5H).}$

Beispiel VI

30

N-(1-S-Carbéthoxy-3-oxo-3-phenyl-propyl)-S-alanyl-cis,endo-
2-azabicyclo-[3.3.0]octan-3-S-carbonsäure-benzylester

Die Verbindung wird aus cis, endo-2-Azabicyclo-[3.3.0]octan-3-S-carbonsäurebenzylester-hydrochlorid und N-(1-S-

Carbethoxy-3-oxo-3-phenyl-propyl)-S-alanin aus Beispiel V
analog dem Verfahren, das im Beispiel I (4) beschrieben
ist, hergestellt.

5 Beispiel VII

N-(1-S-Carbethoxy-3-oxo-3-phenyl-propyl)-S-alanyl-cis,endo-2-azabicyclo-[3.3.0]octan-3-S-carbonsäure

10 1 g des Benzylesters aus Beispiel VI werden in 30 ml Ethanol gelöst, mit 100 mg Pd/C (10 %ig) bei Raumtemperatur und Normaldruck hydriert. Nach der Aufnahme eines Mol-äquivalentes Wasserstoff wird die Hydrierung abgebrochen.
15 Es wird vom Katalysator abgesaugt, die Lösung eingeengt. Ausbeute: 600 mg Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆): 1,0-3,0 (m, 15H); 3,3-5,0 (m, 10 H);
7,2-8,1 (m, 5H)

20

Beispiel VIII

N_d-(1-S-Carbethoxy-3-oxo-3-phenyl-propyl)-S-lysyl-cis,endo-2-azabicyclo-[3.3.0]octan-3-S-carbonsäure-dihydrochlorid

25

(1) N_d-(1-S-Carbethoxy-3-oxo-3-phenyl-propyl)-N_f-benzyl-oxycarbonyl-S-lysinbenzylester

30 10 g 4-Phenyl-4-oxo-buten-2-carbonsäureethylester werden in 100 ml Ethanol gelöst. Dazu werden 19,1 g N_f-benzyloxycarbonyl-S-lysinbenzylester und 0,2 g Triethylamin gegeben. Die Lösung wird 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, danach im Vakuum eingeengt.
35 Der ölige Rückstand (31 g) wird in Isopropanol/Diisopropylether gelöst und abgekühlt. Es kristallisieren 13 g N_d-(1-S-Carbethoxy-3-oxo-3-phenyl-propyl)-N_f-

benzyloxycarbonyl-S-lysinbenzylester:

$\alpha_D^{20} = 3,5^\circ$ (c = 1, CH₃OH)

5

¹H-NMR (CDCl₃): 1,0-1,4 (tr, 3H); 1,0-2,0 (m, 9H);
2,0-2,6 (breites s., 1H); 2,9-3,9
(m, 6H); 3,9-4,4 (quadr. 2H); 4,6-4,9
(breites s., 1H); 5,0-5,2 (doppeltes s., 4H)
7,1-8,1 (m, 15H)

10

(2) N_d-(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)-N{ -benzyloxy-
carbonyl-S-lysin

15

4,0 g des in Beispiel VIII (1) hergestellten Lysinbenzylesterderivates werden in 50 ml Eisessig gelöst, dazu 0,6 g Pd/C (10 %ig) und 0,6 g konz. Schwefelsäure gegeben. Es wird 6 Stunden bei Raumtemperatur und unter Normaldruck hydriert. Danach wird vom Katalysator abgesaugt, die ethanolische Lösung mit 1,4 g festem Natriumhydrogencarbonat gerührt. Die Lösung wird einrotiert und der Rückstand in Wasser gelöst. Die wäßrige Phase wird mit Essigester und Methylenechlorid extrahiert. Die organischen Phasen werden verworfen und die wäßrige Phase im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird mit Methanol ausgerührt. Nach dem Abdampfen des Methanol bleibt ein öliger Rückstand, der bei Behandlung mit Diisopropylether fest wird. Ausbeute an N_d-(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)-S-lysin: 2,0 g

20

25

¹H-NMR (D₂O): 1,0-1,4 (tr, 3H); 1,0-2,5 (m, 9H),
2,5-4,4 (m, 9H); 3,9-4,4 (q, 2H);
4,5-5,0 (m, 1H); 7,1-7,6 (m, 5H)

30

m/e: 336

3,4 g N_d -(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)-S-lysin werden in 30 ml Methylenchlorid gelöst und auf 0°C abgekühlt. Dazu werden unter Eiskühlung 2,1 g Triethylamin gegeben und anschließend 1,9 g Chlorameisen-5 benzylester zugetropft. Es wird 1 Stunde bei 0°C ge-10 röhrt und dann auf Raumtemperatur gebracht. Die Methylen-15 chloridlösung wird nacheinander mit Wasser, Natriumcarbonatlösung und Wasser ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen wird eingeengt und der ölige Rückstand über Kieselgel mit Methylenchlorid/Methanol chromatographiert. 20 Es werden 2,0 g N_d -(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)- N_ζ -benzyloxycarbonyl-S-lysin erhalten.

1H -NMR (D_2O): 1,0-1,4 (tr, 3H); 1,0-2,5 (m, 9H); 15 2,5-4,4 (m, 9H); 3,9-4,4 (q, 2H); 4,5-5,0 (m, 1H); 5,1 (s, 2H); 7,1-7,5 (m, 10H)

(3) N_d -(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)- N_ζ -benzyloxy-20 carbonyl-S-lysil-cis,endo-2-azabicyclo-[3.3.0]octan-3-S-carbonsäurebenzylester

a) 560 mg 2-Azabicyclo-[3.3.0]octan-3-carbonsäure-25 benzylester-hydrochlorid, hergestellt nach Beispiel I (3), werden mit 940 mg N_d -(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)- N_ζ -benzyloxycarbonyl-S-lysin, her-30 gestellt nach Beispiel VIII (2), analog Beispiel I (4) umgesetzt. Man erhält nach der Aufarbeitung 1,5 g Öl, das ein Gemisch zweier diastereomerer Verbindungen ist.

Das Diastereomerengemisch wird säulenchromatogra-35 phisch mit Kieselgel und Cyclohexan/Essigester 2:1 als Elutionsmittel in die Einzelkomponenten getrennt. Das zuerst eluierte Isomere stellt obige Verbindung dar. Es werden 0,6 g Öl erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1,0-2,6 (m, 2OH); 2,6-4,5 (m, SH);
(nach H/D-Aus- 4,6-5,0 (m, 2H); 5,1-5,3 (doppel-
tausch mit D_2O) tes s., 4H); 7,1-7,6 (m, 15H)

5 b) Das spätere Eluat liefert 0,4 g N_d -(1-S-Carbethoxy-
3-phenyl-propyl)- N_ϵ -benzyloxycarbonyl-S-lysyl-cis,
endo-2-azabicyclo (3.3.0)-octan-3-R-carbonsäure-
benzylester.

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1,0-2,6 (m, 2OH); 2,6-4,4 (m, 8H);
(nach H/D-Aus- 4,5-5,0 (m, 2H); 5,1-5,3 (doppeltes
tausch mit D_2O) s., 4H); 7,1-7,5 (m, 15 H)

15 (4) N_d -(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)-S-lysyl-cis,endo-
2-azabicyclo[3.3.0]octan-3-S-carbonsäure-dihydrochlorid

500 mg N_d -(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)- N_ϵ -benzyl-
oxycarbonyl-S-lysyl-cis,endo-2-azabicyclo[3.3.0]octan-
3-S-carbonsäurebenzylester aus Beispiel VIII (3a) werden
20 in 20 ml Ethanol gelöst und unter Zusatz von 0,1 g
10%ig Pd/C bei Normaldruck hydrogenolisch entbenzyliert.
Nach Beendigung der Wasserstoffaufnahme wird vom Kataly-
sator abfiltriert, die ethanolische Lösung mit ethanoli-
scher Chlorwasserstofflösung bis pH 1 versetzt, das
25 Ethanol im Vakuum abgedampft. Der Rückstand wird mit
Diisopropylether. versetzt, wobei das Produkt fest wird.
Es werden 200 mg erhalten.

30 $^1\text{H-NMR}$ des Betains 1,0-2,5 (m, 2OH); 2,6-4,4 (m, 8H);
(CDCl_3 , nach H/D-Aus- 4,4-5,1 (m, 2H); 7,2 (s, 5H)
tausch mit D_2O):

Beispiel IX

$N_{\alpha}-(1-S\text{-Carbethoxy-3-phenyl-propyl})-S\text{-lysyl-cis, endo-2-azabicyclo-[3.3.0]octan-3-S\text{-carbonsäure-dihydrochlorid}$

5 0,3 mg des entsprechenden Benzylesters aus Beispiel VIII (3 11) werden analog Beispiel VIII (4) umgesetzt und aufgearbeitet. Es werden 110 mg der Carbonsäure als Dihydrochlorid erhalten.

10 $^1\text{H-NMR}$ des Betains 1,0-2,6 (m, 20H); 2,6-4,4 (m, 8H); (CDCl₃, nach H/D-Austausch mit D₂O): 4,1-5,1 (m, 2H); 7,2 (s, 5H);

15 Beispiel X

$N_{\alpha}-(1-S\text{-Carboxy-3-phenyl-propyl})-S\text{-lysyl-cis, endo-2-azabicyclo-[3.3.0]octan-3-S\text{-carbonsäure-hydrochlorid}$

20 0,5 g $N_{\alpha}-(1-S\text{-Carbethoxy-3-phenyl-propyl})-S\text{-lysyl-cis, endo-2-azabicyclo-[3.3.0]octan-3-S\text{-carbonsäuredehydrochlorid}$ aus Beispiel VIII (4) werden in 20 ml Dimethoxyethan suspendiert. Es wird wäßrige 4 n KOH zugegeben bis ein pH von 9-10 erreicht ist. Es wird eine halbe Stunde gerührt. Danach stellt man mit Salzsäure auf pH 4 ein, engt im Vakuum zur Trockene ein, nimmt den Rückstand in Essigester auf und filtriert. Die Essigesterlösung wird eingeengt, der Rückstand wird mit Diisopropylether verrieben, wobei er fest wird.

25 30 Ausbeute: 0,35 g

$^1\text{H-NMR}$ (D₂O): 1,2-2,5 (m, 17H); 2,5-4,5 (m, 6H); 4,5-5,0 (m, 2H); 7,2 (s, 5H)

Beispiel XI

N_d-(1-S-Carboxy-3-phenyl-propyl)-S-lysyl-cis,endo-2-azabicyclo-[3.3.0]octan-3-R-carbonsäure-hydrochlorid

5

500 mg N_d-(1-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)-S-lysyl-cis,endo-2-azabicyclo-[3.3.0]octan-3-R-carbonsäure-dihydrochlorid aus Beispiel IX werden analog Beispiel X verseift und aufgearbeitet.

10

Ausbeute: 0,32 g

¹H-NMR (D₂O): 1,2-2,5 (m, 17H); 2,5-4,5 (m, 6H);
4,5-5,0 (m, 2H); 7,2 (s, 5H)

15

Beispiel XII

N-(1-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)-O-ethyl-S-tyrosyl-cis,endo-2-azabicyclo[3.3.0]octan-3-S-carbonsäure

(1) N-(1-R,S-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)-O-ethyl-S-tyrosin-benzylester

20

25

Man setzt analog Beispiel IV 24 g Benzoylacrylsäure-ethylester in 100 ml Ethanol mit 30 g O-Ethyl-S-tyrosin-benzylester in Anwesenheit von 0,5 ml Triethylamin um und erhält nach Einengen der Lösung und Digerieren des Rückstandes mit Diethylester/Petrolether (1:1) und Trocknen im Vakuum 42 g der RS,S-Verbindung

(2) N-(1-R,S-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)-O-ethyl-S-tyrosin

30

35

40 g der nach (1) erhaltenen Verbindung werden in 800 ml Essigsäure mit 4 g Pd/C (10 %) bei 100 bar und Raumtemperatur hydriert. Ausbeute nach Chromatographie an Kieselgel im Lösungsmittel Essigester/Cyclohexan (1:3) und Trocknen des Eindampfrückstandes: 25 g dünnenschicht-chromatographisch nahezu einheitliche Titelverbindung.
Schmp. 205-213°C.

$C_{23}H_{29}NO_5$ (399,5) Ber. C 69,15 H 7,31 N 3,50
Gef. C 69,5 H 7,4 N 3,3

5 (3) N-(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)-O-ethyl-S-tyrosyl-
cis, endo-2-azabicyclo[3.3.0]octan-3-S-carbonsäure

Man setzt analog Beispiel I (4) 5 g des nach Beispiel I (3) und Ausschütteln mit Diethylether aus alkalischer Lösung erhaltenen freien Benzylesters mit 8 g der nach 10 XII (2) erhaltenen Verbindung mittels 4,4 g Dicyclohexylcarbodiimid in Anwesenheit von 2,7 g 1-Hydroxybenzotriazol um. Nach Durchführung der unter Beispiel I (4) beschriebenen Chromatographie erhält man 2,9 g öligen Benzylester als Zwischenprodukt.

15 Die 1H -NMR- und die Massenspektren sind im Einklang mit der angegebenen Struktur.

20 Der Benzylester wird in 50 ml Ethanol unter Normaldruck an Pd(C) katalytisch hydriert. Nach Abfiltrieren des Katalysators und Abdestillieren des Lösungsmittels bleibt ein fester Rückstand zurück, der mit Diethyl-ether/Petrolether digeriert und getrocknet wird. Ausbeute 2,2 g.

25 1H -NMR ($CDCl_3$): 1,2-3,0 (m, 15H); 1,27 (t, 3H);
1,4 (t, 3H); 3,0-4,3 (m, 4H);
3,8-4,2 (m, 4H); 6,5-7,1 (2d, 4H);
7,3 (s, 5H)

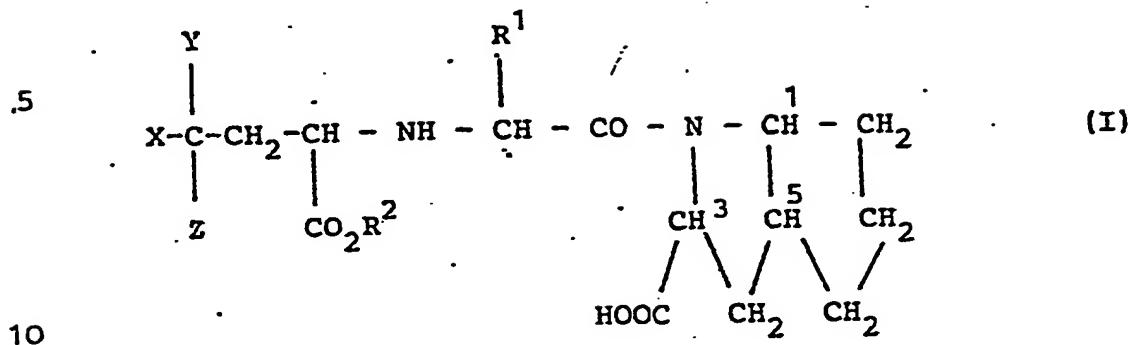
30 Beispiel XIII

N-(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)-O-methyl-S-tyrosyl-
cis, endo-2-azabicyclo[3.3.0]octan-3-S-carbonsäure

35 Man arbeitet wie in Beispiel XII beschrieben, setzt aber in der (1) analogen Stufe O-Methyl-S-tyrosin-benzylester ein und erhält die Titelverbindung, deren 1H -NMR-Spektrum im Einklang mit der angegebenen Struktur ist.

Patentansprüche:

1. Verbindung der Formel I



15 in der die Wasserstoffatome an den Brückenkopf-C-Atomen 1 und 5 zueinander cis- konfiguriert sind und die Carboxygruppe am C-Atom 3 endständig zum bicyclischen Ringsystem orientiert ist und in der

20 R^1 = Wasserstoff, Allyl, Vinyl oder eine Seitenkette einer gegebenenfalls geschützten natürlich vorkommenden α -Aminosäure $R^1-CH(NH_2)-COOH$,

R^2 = Wasserstoff, (C_1-C_6) -Alkyl, (C_2-C_6) -Alkenyl oder Aryl- (C_1-C_4) -alkyl,

25 Y = Wasserstoff oder Hydroxy,

z = Wasserstoff oder

Y und z = zusammen Sauerstoff,

30 x = (C_1-C_6) -Alkyl, (C_2-C_6) -Alkenyl, (C_5-C_9) -Cycloalkyl, (C_6-C_{12}) -Aryl, das durch (C_1-C_4) -Alkyl, (C_1-C_4) -Alkoxy, Hydroxy, Halogen, Nitro, Amino, (C_1-C_4) -Alkylamino, Di- (C_1-C_4) -alkyl-amino oder Methylendioxy mono-, di- oder trisubstituiert sein kann,

oder Indol-3-yl bedeuten,

sowie deren physiologisch unbedenkliche Salze.

5 2. Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 1, in welcher

R¹ = Methyl, die gegebenenfalls acylierte Seitenkette von Lysin, oder die O-alkylierte Seitenkette von Tyrosin

R² = Wasserstoff, Methyl, Ethyl oder Benzyl,

10 X = Phenyl oder mit Fluor und/oder Chlor mono- oder disubstituiertes Phenyl,

Y Wasserstoff oder Hydroxy

Z Wasserstoff oder

15 Y u. Z zusammen Sauerstoff

bedeuten.

3. N-(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)-S-alanyl-cis,endo-2-

20 azabicyclo-[3.3.0]octan-3-S-carbonsäure

4. N-(1-S-Carboxy-3-phenyl-propyl)-S-alanyl-cis,endo-2-

azabicyclo-[3.3.0]octan-3-S-carbonsäure

25 5. N- α -(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)-S-lysyl-cis,endo-2-

azabicyclo-[3.3.0]octan-3-S-carbonsäure

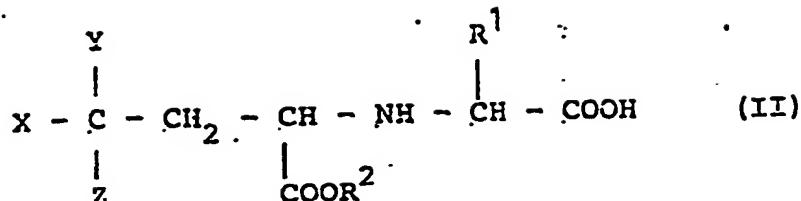
6. N- α -(1-S-Carboxy-3-phenyl-propyl)-S-lysyl-cis,endo-2-

azabicyclo-[3.3.0]octan-3-S-carbonsäure

30

7. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel

II



5

in der X, Y, Z, R¹ und R² die im Anspruch 1 definierten Bedeutungen mit Ausnahme von R² = Wasserstoff haben, mit einer Verbindung der Formeln IIIa oder IIIb

10



15

in deren W eine Carboxy veresterte Gruppe umsetzt und anschließend das Produkt hydriert oder mit einer Säure oder einer Base behandelt.

20

8. Mittel bestehend aus oder enthaltend eine Verbindung gemäß Anspruch 1.

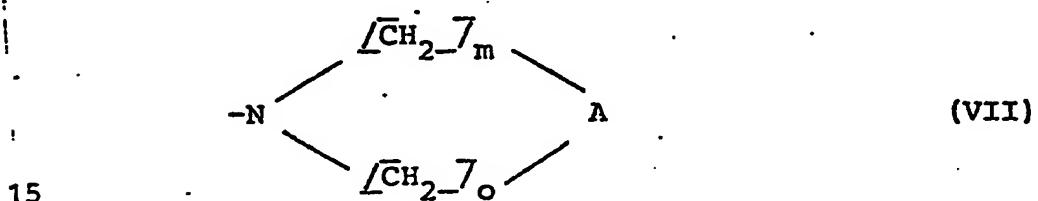
25 9. Verwendung einer Verbindung gemäß Anspruch 1 als Heilmittel.

10. Verwendung einer Verbindung gemäß Anspruch 1 in Kombination mit einem Diuretikum als Heilmittel.

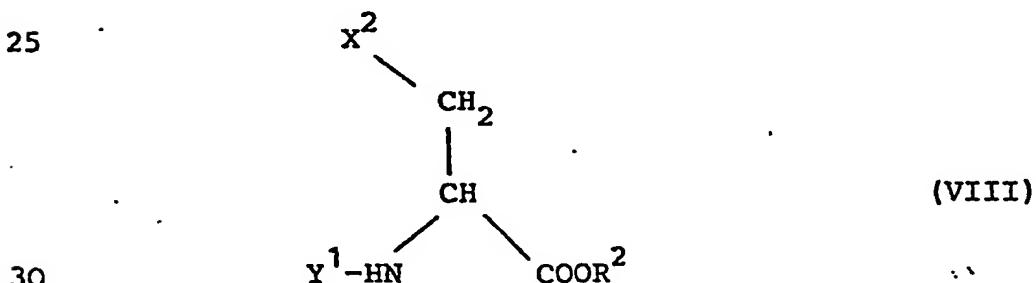
30 11. Verbindung der Formeln IIIa oder IIIb, in welchen W Wasserstoff, Alkyl mit 1 - 6 C-Atomen oder Aralkyl mit 7 oder 8 C-Atomen bedeutet sowie deren Salze mit Säuren und (für den Fall W = Wasserstoff) mit Basen.

35 12. Verbindung gemäß Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß in Formeln IIIa und b W Wasserstoff, tert.-Butyl, Benzyl oder Nitrobenzyl bedeutet.

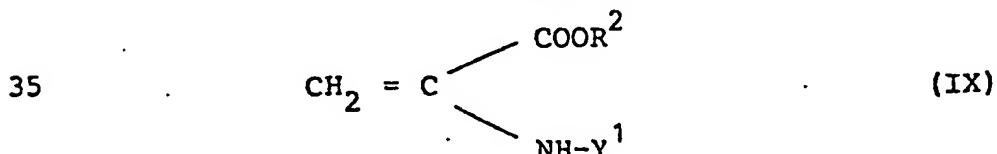
13. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formeln IIIa oder IIIb gemäß Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß Enamine der Formel VI, in welcher X^1 für Dialkylaminium mit 2 bis 10 C-Atomen oder für einen Rest der Formel VII, 5 worin m und o eine ganze Zahl von 1 bis 3, $(m + o) \leq 3$ und A CH_2 , NH, O oder S bedeuten, steht,



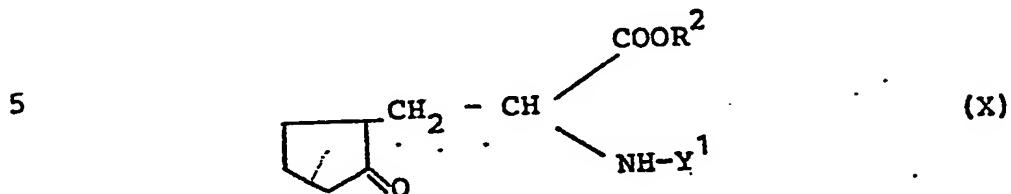
mit N-acylierten β -Halogen- α -amino-carbonsäureestern der Formel VIII, in welcher X^2 für eine nucleofuge Gruppe, 20 Y^1 für Alkanoyl mit 1 bis 5 C-Atomen, Aroyl mit 7 bis 9 C-Atomen oder andere, in der Peptidchemie übliche, sauer abspaltbare Schutzgruppen und R^2 für Alkyl mit 1 bis 5 C-Atomen oder Aralkyl mit 7 bis 9 C-Atomen steht



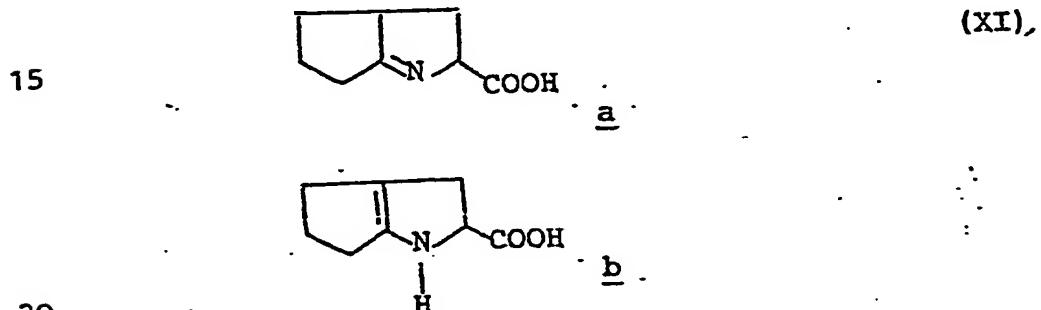
30 oder mit Acrylsäureestern der Formel IX, in welcher Y^1 und R^2 vorstehende Bedeutung haben



zu Verbindungen der Formel X, in welcher R² und Y¹ vorstehende Bedeutung haben, umsetzt,



10 diese mit Hilfe starker Säuren unter Acylamid- und
Esterspaltung zu Verbindungen der Formel XI a oder b
cyclisiert,



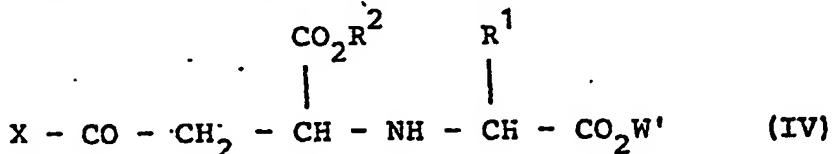
20 diese durch katalytische Hydrierung in Gegenwart von
Übergangsmetallkatalysatoren oder durch Reduktion mit
Boran-Aminkomplexen oder komplexen Borhydriden in niede-
ren Alkoholen in Verbindungen der Formeln IIIa oder IIIb,
25 in welchen W für Wasserstoff steht, überführt und ge-
gebenenfalls zu Verbindungen der Formeln IIIa oder IIIb,
in welchen W für Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen oder Aralkyl
mit 7 bis 8 C-Atomen steht, verestert.

30 14. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel II,
in welcher X, R¹ und R² die in Anspruch 1 definierten
Bedeutungen haben, Y Wasserstoff oder Hydroxy und Z
Wasserstoff bedeuten, dadurch gekennzeichnet, daß man

35 a) falls X Aryl ist, Arylmethylketone X-CO-CH₃ mit Glyoxy-
säureestern CHO-CO₂R² und α -Aminosäureestern H₂N-CH
R¹-CO₂W', in welchen W' ein hydrogenolytisch,

basisch oder sauer abspaltbarer Rest ist und R^2 für den Fall $W' = \text{Benzyl}$ nicht Benzyl oder Nitrobenzyl bedeutet, zu Verbindungen der Formel IV umgesetzt

5



10

in der X , W' , R^1 und R^2 die vorstehend angegebenen Bedeutungen haben, oder

15

b) Keto-Acrylsäureester $X-\text{CO}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CO}_2\text{R}^2$ mit α -Aminosäureestern $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}(\text{R}^1)-\text{CO}_2\text{W}'$ zu Verbindungen der Formel IV umgesetzt, diese nach a) oder b) erhaltenen Verbindungen, falls W' ein sauer oder basisch abspaltbarer Rest ist, gegebenenfalls einer sauren oder basischen Ester-spaltung unterwirft oder, falls $W' = \text{Benzyl}$ oder Nitrobenzyl ($R^2 = \text{Benzyl}$ oder Nitrobenzyl) hydrogenolytisch in die Carbonsäure überführt und zu Verbindungen der Formel II, in der der X , R^1 und R^2 die vorstehende Bedeutung hat, Y Wasserstoff oder Hydroxy und Z Wasserstoff bedeuten, beziehungsweise deren Niedralkyl-estern hydriert, welche gegebenenfalls auch einer sauer katalysierten Esterspaltung unterworfen werden können.

25

30

15. Verbindungen der Formel IV, in der X , R^1 und R^2 die in Anspruch 1 definierten Bedeutungen haben, W' ein hydrogenolytisch, basisch oder sauer abspaltbarer Rest bedeutet und R^2 für den Fall $W' = \text{Benzyl}$ nicht Benzyl oder Nitrobenzyl ist.

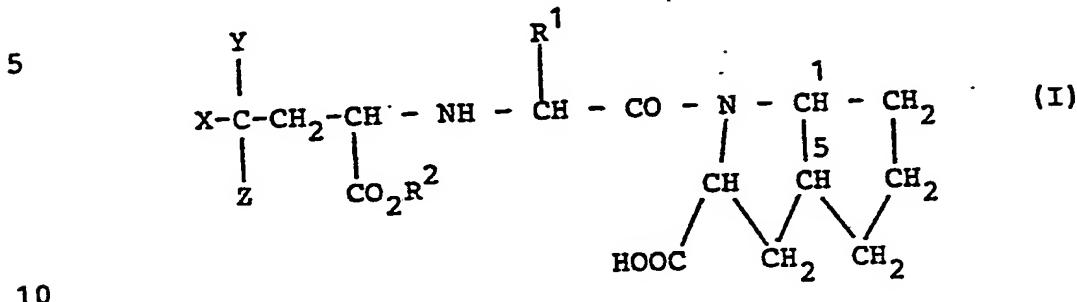
16. N-(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)-0-ethyl-S-tyrosyl-cis, endo-2-azabicyclo[3.3.0]octan-3-S-carbonsäure.

35

17. N-(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)-0-methyl-S-tyrosyl-cis, endo-2-azabicyclo[3.3.0]octan-3-S-carbonsäure.

Patentansprüche für Österreich:

1. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel I



15 in der die Wasserstoffatome an den Brückenkopf-C-Atomen 1 und 5 zueinander cis-konfiguriert sind und die Carboxygruppe am C-Atom 3 endständig zum bicyclischen Ringsystem orientiert ist und in der

20 R^1 = Wasserstoff, Allyl, Vinyl oder eine Seitenkette einer gegebenenfalls geschützten natürlich vorkommenden α -Aminosäure $R^1\text{-CH}(\text{NH}_2)\text{-COOH}$,

25 R^2 = Wasserstoff, $(C_1\text{-}C_6)$ -Alkyl, $(C_2\text{-}C_6)$ -Alkenyl oder Aryl- $(C_1\text{-}C_4)$ -alkyl,

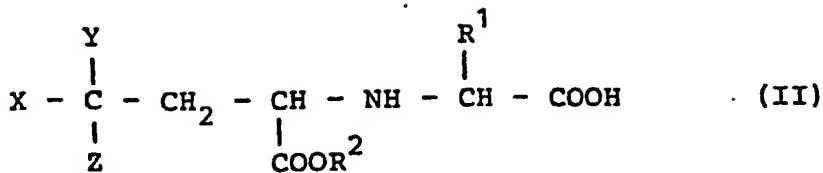
Y = Wasserstoff oder Hydroxy,

Z = Wasserstoff oder

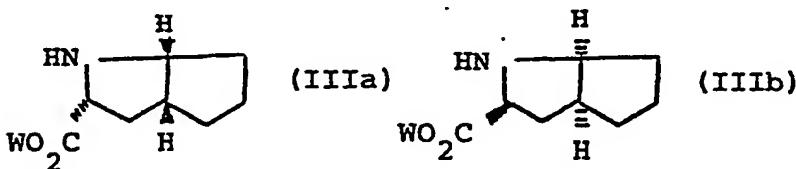
25 Y und Z = zusammen Sauerstoff und

30 X = $(C_1\text{-}C_6)$ -Alkyl, $(C_2\text{-}C_6)$ -Alkenyl, $(C_5\text{-}C_9)$ -Cycloalkyl, $(C_6\text{-}C_{12})$ -Aryl, das durch $(C_1\text{-}C_4)$ -Alkyl, $(C_1\text{-}C_4)$ -Alkoxy, Hydroxy, Halogen, Nitro, Amino, $(C_1\text{-}C_4)$ -Alkylamino, Di- $(C_1\text{-}C_4)$ -alkyl-amino oder Methylen-dioxy mono-, di- oder trisubstituiert sein kann, oder Indol-3-yl bedeuten,

sowie deren physiologisch unbedenkliche Salze, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel II



10 in der X, Y, Z, R¹ und R² die vorstehend definierten Bedeutungen mit Ausnahme von R² = Wasserstoff haben, mit einer Verbindung der Formeln IIIa oder IIIb



20 in deren W eine Carboxy veresterte Gruppe umsetzt und anschließend das Produkt hydriert oder mit einer Säure oder einer Base behandelt.

2. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß in Formel I

25 R¹ = Methyl, die gegebenenfalls acylierte Seitenkette von Lysin, oder die O-alkylierte Seitenkette von Tyrosin

R² = Wasserstoff, Methyl, Ethyl oder Benzyl,

X = Phenyl oder mit Fluor und/oder Chlor mono- oder disubstituiertes Phenyl,

Y = Wasserstoff oder Hydroxy

30 Z = Wasserstoff oder

Y u. Z zusammen Sauerstoff

bedeuten.

3. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß N-(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)-S-alanyl-cis, endo-2-azabicyclo-[3.3.0]octan-3-S-carbonsäure hergestellt wird.

4. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß N-(1-S-Carboxy-3-phenyl-propyl-S-alanyl-cis,endo-2-azabicyclo-[3.3.0]octan-3-S-carbonsäure hergestellt wird.

5

5. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß N- α -(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)-S-lysyl-cis,endo-2-azabicyclo-[3.3.0]octan-3-S-carbonsäure hergestellt wird.

10

6. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß N- α -(1-S-Carboxy-3-phenyl-propyl)-S-lysyl-cis,endo-2-azabicyclo-[3.3.0]octan-3-S-carbonsäure hergestellt wird.

15

7. Mittel bestehend aus oder enthaltend eine Verbindung gemäß Anspruch 1.

20

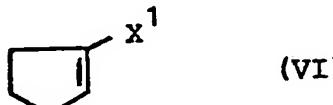
8. Verfahren gemäß Anspruch 1 zur Herstellung einer Verbindung der Formel I zur Verwendung als Heilmittel.

30

9. Verfahren gemäß Anspruch 8 zur Verwendung der Formel I in Kombination mit einem Diuretikum als Heilmittel.

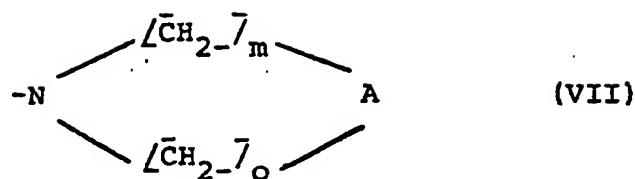
25 10. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formeln IIIa oder IIIb, in welchen W Wasserstoff, Alkyl mit 1 - 6 C-Atomen oder Aralkyl mit 7 oder 8 C-Atomen bedeutet sowie deren Salze mit Säuren und (für den Fall W= Wasserstoff), mit Basen, dadurch gekennzeichnet, daß Enamine der Formel VI, in welcher X^1 für Dialkylamino mit 2 bis 10 C-Atomen oder für einen Rest der Formel VII, worin m und o eine ganze Zahl von 1 bis 3, $(m + o) \leq 3$ und A CH_2 , NH, O oder S bedeuten, steht,

35



(VI)

5

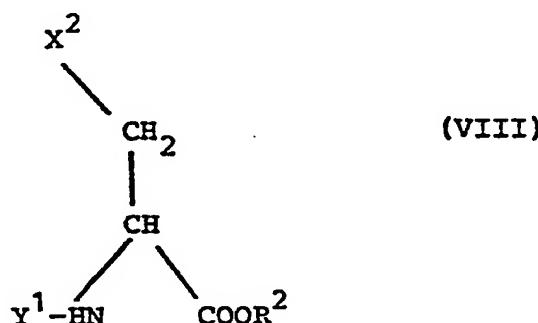


10

mit N-acylierten β -Halogen- α -amino-carbonsäureestern
der Formel VIII, in welcher X^2 für eine nucleofuge
Gruppe, Y^1 für Alkanoyl mit 1 bis 5 C-Atomen, Aroyl
mit 7 bis 9 C-Atomen oder andere, in der Peptidchemie
übliche, sauer abspaltbare Schutzgruppen und R^2 für
Alkyl mit 1 bis 5 C-Atomen oder Aralkyl mit 7 bis 9
C-Atomen steht

15

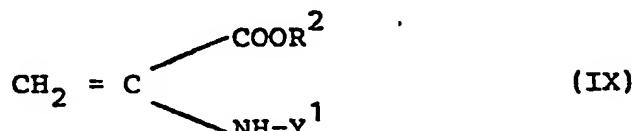
20



25

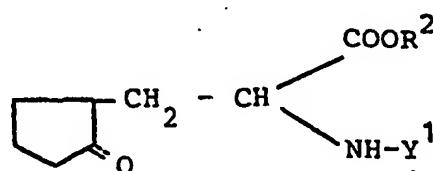
oder mit Acrylsäureestern der Formel IX, in welcher
 Y^1 und R^2 vorstehende Bedeutung haben

30



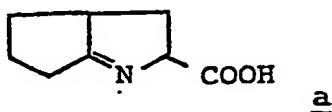
zu Verbindungen der Formel X, in welcher R^2 und Y^1
vorstehende Bedeutung haben, umgesetzt,

35



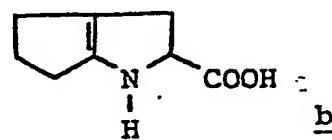
diese mit Hilfe starker Säuren unter Acylamid- und Esterspaltung zu Verbindungen der Formel XIa oder b cyclisiert,

5



(XI)

10



15

20

diese durch katalytische Hydrierung in Gegenwart von
Übergangsmetallkatalysatoren oder durch Reduktion mit
Boran-Aminkomplexen oder komplexen Borhydriden in
niederen Alkoholen in Verbindungen der Formeln IIIa
oder IIIb, in welchen W für Wasserstoff steht, über-
führt und gegebenenfalls zu Verbindungen der Formeln
IIIa oder IIIb, in welchen W für Alkyl mit 1 bis 6
C-Atomen oder Aralkyl mit 7 bis 8 C-Atomen steht,
verestert.

25

11. Verfahren gemäß Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet,
daß in Formeln IIIa und b W Wasserstoff, tert.-Butyl,
Benzyl oder Nitrobenzyl bedeutet.

30

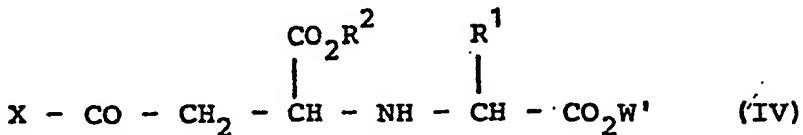
12. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der For-
mel II, in welcher X, R¹ und R² die in Anspruch 1
definierten Bedeutungen haben, Y Wasserstoff oder
Hydroxy und Z Wasserstoff bedeuten, dadurch gekenn-
zeichnet, daß man

35

a) falls X Aryl ist, Arylmethylketone X-CO-CH₃ mit
Glyoxylsäureestern CHO-CO₂R² und α -Aminosäure-
estern H₂N-CH(R¹)-CO₂W', in welchen W' ein hydro-
genolytisch, basisch oder sauer abspaltbarer Rest

ist und R^2 für den Fall $W' =$ Benzyl nicht Benzyl oder Nitrobenzyl bedeutet, zu Verbindungen der Formel IV umsetzt

5



10

in der X , W' , R^1 und R^2 die vorstehend angegebenen Bedeutungen haben, oder

15

20

25

b) Keto-Acrylsäureester $X-CO-CH=CH-CO_2 R^2$ mit α -Aminosäureestern $H_2H-CH(R^1)-CO_2 W'$ zu Verbindungen der Formel IV umsetzt, diese nach a) oder b) erhaltenen Verbindungen, falls W' ein sauer oder basisch abspaltbarer Rest ist, gegebenenfalls einer sauren oder basischen Esterspaltung unterwirft oder, falls $W' =$ Benzyl oder Nitrobenzyl ($R^2 =$ Benzyl oder Nitrobenzyl) hydrogenolytisch in die Carbonsäure überführt und zu Verbindungen der Formel II, in der der X , R^1 und R^2 die vorstehende Bedeutung hat, Y Wasserstoff oder Hydroxy und Z Wasserstoff bedeuten, beziehungsweise deren Niederalkylestern hydriert, welche gegebenenfalls auch einer sauer katalysierten Esterspaltung unterworfen werden können.

30

13. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß $N-(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)-0-ethyl-S-tyrosyl-cis$, endo-2-azabicyclo[3.3.0]octan-3-S-carbonsäure hergestellt wird.

35

14. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß $N-(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)-0-methyl-S-tyrosyl-cis$, endo-2-azabicyclo[3.3.0]octan-3-S-carbonsäure hergestellt wird.